

氏名	古 迫 正 司
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第3608号
学位授与の日付	平成13年6月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第5条第2項該当)
学位論文題目	Protection of Mice from LPS-induced Shock by CD14 Antisense Oligonucleotide (CD14アンチセンスオリゴヌクレオチドによるエンドトキシンショックの抑制効果の検討)
論文審査委員	教授 小熊 恵二 教授 中山 審一 教授 清水 憲二

学位論文内容の要旨

CD14は、高親和性のLPS受容体であり敗血症治療薬の標的蛋白質と考えられている。そしてCD14は、Toll-Like Receptor(TLR)を介してグラム陰性菌ばかりでなくグラム陽性菌の菌体成分と直接結合し細胞内にシグナルを伝達することが明らかにされてきた。本研究ではこのCD14に着目し、アンチセンスオリゴヌクレオチド(アンチセンスODN)の敗血症治療薬の開発を試みた。

ヒトCD14遺伝子のアンチセンスODN感受性配列をスクリーニングし翻訳開始コドン付近に最も強い活性を見出した。さらにアンチセンスODNのin vivoでの有効性を確認するために、ヒトおよびマウスCD14RNAに結合しTNF- α 産生抑制活性を有するコンセンサス配列を同定した。そしてマウス敗血症モデルを用いて、本コンセンサスODNを評価した。その結果、本コンセンサスODNはBCG感作マウスで生存率の顕著な改善効果を示した。さらに肝臓のCD14発現抑制効果および血中TNF- α の著明な産生抑制効果も確認された。発現抑制効果とTNF- α の産生抑制効果の阻害活性量の乖離から本コンセンサスODNはKupffer細胞由来のCD14発現を選択的に抑制していると考えられた。CD14アンチセンスODNは敗血症や敗血症性ショックの治療で有用かもしれない。

論文審査結果の要旨

本研究は、まず、ヒトおよびマウスのCD14遺伝子の発現を抑えるアンチセンスオリゴヌクレオチドのコンセンサス配列を同定し、次いで、その有効性をマウスのin vitroおよびin vivoの系で確認した価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。